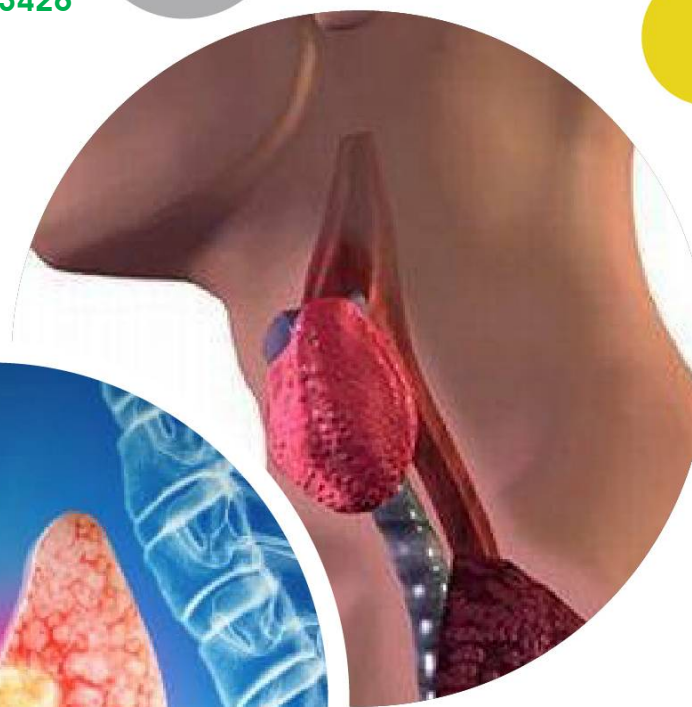




ISSN 2181-3426

Journal DOI: 10.26739/2181-3426



O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI
ЦЕНТРАЛЬНО- АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 2
ISSUE 1

2022

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

2 ЖИЛД, 1 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ТОМ 2, НОМЕР 1

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL
VOLUME 2, ISSUE 1



Учредитель:

Национальная
Ассоциация
эндокринологов
Узбекистана.

Tadqiqot.uz



ТОШКЕНТ-2022

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ | CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

№1 (2022) DOI <http://dx.doi.org/10.26739/2181-3426-2022-1>

Бош мухаррир:
Главный редактор:
Chief Editor:

Хайдарова Ф. А.
Заместитель директора РСНПМЦ
Эндокринологии по лечебной работе, главный
эндокринолог РУз, д.м.н., профессор

Бош мухаррир ўринбосари:
Заместитель главного редактора:
Deputy Chief Editor:

Халимова З. Ю.
Заместитель директора РСНПМЦ
Эндокринологии по науке, д.м.н.,
профессор

Маъсул котиб:
Ответственный секретарь:
Executive Secretary:

Каланходжаева Ш. Б.
Заведующая Учебного центра при
РСНПМЦ Эндокринологии, к.м.н.

Техник котиб:
Технический секретарь:
Technical Secretary:

Аллаярова Г. И.
к.б.н.

ТАХРИРИЙ МАСЛАХАТ КЕНГАШИ | РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ | EDITORIAL BOARD

Т. Камалов
Заведующий Отделением гнойные осложнения
сахарного диабета, Республиканского
Специализированного Научно-Практического
Медицинского Центра Эндокринологии имени
академика Ё. Х. Туракулова
д.м.н.

М. Каримов
ГУ “РСНПМЦТ и МР”, руководитель
отдела гастроэнтерологии, д.м.н.,
Профессор

Д. Набиева
Ташкентская медицинская академия,
заведующая кафедрой факультетской и
госпитальной терапии №1 с курсом
профессиональных заболеваний, д.м.н.,
доцент

Н. Алиханова
Заведующая научного отдела Диабетологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

Г. Наримова
Заведующая отделением Тиреоидной патологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

Н. Юлдашева
Руководитель отдела патологии сетчатки и
зрительного нерва РСНПМЦ
Эндокринологии, д.м.н.

Ю. Урманова
Доцент кафедры эндокринологии с детской
эндокринологией ТашПМИ, д.м.н.

Н. Алимова
С.н.с. Отдела детской эндокринологии
РСНПМЦ Эндокринологии. Главный педиатр
эндокринолог МЗ РУз к.м.н

А. Садыкова
Учёный секретарь, к.м.н.

А. Холикова
Заведующая отделением нейроэндокринологии
РСНПМЦ Эндокринологии, д.м.н.

А. Алиева
Заместитель главного врача по стационару
Республиканского специализированного научно-
практического медицинского центра
эндокринологии МЗ РУз имени академика
Я.Х.Туракулова, к.м.н.

Н. Садикова
Ташкентская медицинская академия,
доцент кафедры Внутренние болезни
№2, к.м.н.

А. Каримов
Руководитель отделения нейрохирургии
РСНПМЦ Эндокринологии, директор РСНПМЦ
Неврологии и Инсульта, к.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

А. Алимов - Заместитель министра здравоохранения начальник Главного управления здравоохранения, д.м.н., профессор

С. Исмаилов - Ташкентский Медицинский Педиатрический Институт, заведующий кафедрой эндокринологии с детской эндокринологией; д.м.н., профессор

Д. Нажмутдинова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Внутренние болезни №2, д.м.н., профессор

Ж. Аканов - ОФ “Казахстанское общество по изучению диабета”, Президент, к.м.н., главный внештатный эндокринолог г. Алматы, главный врач Центра Диабета МК “ААА”, член AASD, ISE

Ф. Бахритдинова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры Офтальмологии, д.м.н., профессор

М. Каттаходжаева - Ташкентский Государственный Стоматологический Институт, профессор кафедры акушерства-гинекологии, д.м.н., профессор

В. Мирзаде - Председатель Азербайджанской Ассоциации Эндокринологии, Диабетологии и Терапевтического Обучения, Заведующий кафедрой терапии Азербайджанского государственного Института совершенствования врачей им. А. Алиева, Председатель Научного Общества Эндокринологов Азербайджана, Пожизненный член Международной Диабетической Федерации, д.м.н., профессор

З. Камалов - Институт иммунологии и геномики человека АН РУз, заместитель директора по научной работе, заведующий лабораторией иммунорегуляции, д.м.н., профессор;

Э. Гроссман - Член Академии медицинских наук Великобритании, Заслуженный профессор эндокринологии Оксфордского университета, Старший научный сотрудник Колледжа Грин Темплтон, профессор нейроэндокринологии Бартс и Лондонской школы медицины, Консультант эндокринолог Лондонского клинического центра эндокринологии

А. Шек - Руководитель лаборатории ИБС и атеросклероза РСНПМЦ Кардиологии МЗ РУз, д.м.н., профессор

Ф. Тураев - директор Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии имени академика Ё.Х. Туракулова, д.м.н.

М. Пауэлл - Старший консультант нейрохирург Национальной больницы неврологии и нейрохирургии, Директор по образованию нейрохирургии в Великобритании, член комитета и экзаменатор Межвузовского совета по нейрохирургии Королевского хирургического колледжа

В. Паньків - Заведующий отделом профилактики, лечения сахарного диабета и его осложнений Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, эксперт МЗ Украины по эндокринологии, Заслуженный врач Украины д.м.н., профессор

Б. Даминов - Ректор Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, д.м.н., Профессор

Т. Хегай - Заведующая лабораторией геномно-клеточных технологий Института иммунологии и геномики человека АН РУз, д.м.н.

Е. Георгадзе - Профессор Национального института эндокринологии Тбилиси MD, PhD

Т. Саатов - Институт Биофизики и биохимии при НУ Уз, заведующий лабораторией Метаболизма, доктор биологических наук, профессор, академик АН РУз.

Р. Базарбекова - Председатель РОО «Ассоциация врачей-эндокринологов Казахстана», заведующий кафедрой эндокринологии КазМУНО, д.м.н., профессор

Л. Туйчиев - Ташкентская медицинская академия, заведующий кафедрой инфекционных и детских инфекционных болезней, д.м.н., профессор

А. Гадаев - Профессор кафедры внутренних болезней 3 Ташкентской медицинской академии, д.м.н.

Г. Рахимова - Заведующая кафедрой эндокринологии центра развития и усовершенствования врачей, д.м.н.

Б. Шагазатова - Ташкентская медицинская академия, профессор кафедры внутренних болезней №2, д.м.н.

Ш. Зуфарова - директор Республиканского центра репродуктивного здоровья населения, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии

1. Рахимова Г.Н., Ахроров К.У. МЕСТО ИНГИБИТОРОВ НГКТ-2 И АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА.....	7
2. Хайдарова Ф.А., Фахрутдинова С.С., Муллажонова С.С. ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЕ ПРИ COVID-19.....	17
3. Ходжаева Н.В. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОРЛИП В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ.....	24
4. Урманова Ю.М., Мавлонов У.Х., Алиева Д.А., Далимова Г.А., Сафарова Ш.М., Савчук Д.В., Холиков Ф.Ж. «КАШКАДАРЕ ВИЛОЯТИДА ГИПОГОНАДОТРОП ГИПОГОНАДИМЗ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН УСМИРЛАРДАГИ ГОРМОНАЛ БУЗИЛИШЛАРНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ СКРИНИНГ МАЪЛУМОТЛАРИ».....	29
5. Урунбаева Д.А., Исмаилов С.И., Шамансурова З.М., Максдуова Н.Н. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ТИРЕОИДНЫХ АУТОАНТИТЕЛ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	37
6. Юлдашева Ф.З., Садикова А.С., Алимова Н.У., Тураев Ф.Ф. ЙОДОДЕФИЦИТ И ПРОБЛЕМА ЙОДИРОВАНИЯ СОЛИ.....	44
7. Алиханова Н.М., Тахирова Ф.А., Назарова Н.С., Мусаханова Ч.Б., Айходжаева М.А., Аббосходжаева Л.С., Акрамова Г.Г., Шакирова М.М. РОЛЬ ВИТАМИН D ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК.....	49
8. Холова Д.Ш., Халимова З.Ю. ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ С НЕАКТИВНОЙ АДЕНОМОЙ ГИПОФИЗА.....	54
9. Яхьяева Х.Ш. РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ У ЖЕНЩИН ФЕРТИЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ОЖИРЕНИЕМ.....	59
10. Алимухамедова Г.А., Халимова З.Ю. К ВОПРОСУ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ОПУХОЛЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ.....	64
11. Рахимова Г.Н., Тураев Ф.Ф., Наримова Г.Д., Тилляшайхова И.М., Хайитова Ю.Ш. ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИДПП-4 И аГПП-1 С МЕТФОРМИНОМ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С ПОВЫШЕННОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ.....	76
12. Самиева Ш.Т. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИСЛИПИДЕМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЕМ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА.....	83

13. Муратова Ш.Т., Алимов А.В. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЙОДДЕФИЦИТА.....	84
14. Жабборова Г.М., Халимова З.Ю. «БИОХИМИЧЕСКАЯ И ГОРМОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА 43 УМЕРШИХ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ КУШИНГА».....	86
15. Кдырбаева Ф.Р. ОЦЕНКА РАЦИОНАЛЬНОГО ПИТАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА.....	89
16. Заретдинов Д.А., Алимджонов Н.А., Нурмухамедов Д.Б. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН ПО ПОЛОВЫМ И ВОЗРАСТНЫМ ГРУППАМ.....	91
17. Шагазатова Б.Х., Адилова Н.Ш. МОРБИД СЕМИЗЛИК БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА БАРИАТРИК ЖАРРОХЛИК АМАЛИЁТЛАРИДАН КЕЙИН ЛИПИД АЛМАШИНУВИДАГИ ЎЗГАРИШЛАРНИ БАХОЛАШ.....	93
18. Рахимова Г.Н., Тилляшайхова И.М. «ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ИДПП-4 И АГПП-1 С МЕТФОРМИНОМ У БОЛЬНЫХ С СД 2 ТИПА».....	95

**Рахимова Г.Н.****Ахроров К.У.**

Центр развития профессиональной квалификации
медицинских работников, Ташкент, Узбекистан,
Мирзо-Улугбекский район, улица Паркент, 51.

МЕСТО ИНГИБИТОРОВ НГКТ-2 И АГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ГПП-1 В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7007035>

РЕЗЮМЕ

По международным стандартам ведения и лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа у пациентов, имеющих сниженную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 60 мл/мин/1,73 м², альбуминурию или оба показателя в течение последних 3 месяца, диагностируется хроническая болезнь почек (ХБП) [11]. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете 2 типа опасна не только развитием конечных осложнений почек, таких как терминальная недостаточность почек, требующих проведения гемодиализа или трансплантации, но также является причиной высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами без хронической болезни почек и имеющих сахарный диабет 2 типа [7]. Целью лечения СД 2 типа является предупреждение прогрессирования снижения СКФ. В нашей статье мы рассмотрим и суммируем информацию о безопасности и эффективности применения препаратов ингибиторов НГКТ-2 и агонистов рецепторов ГПП-1 в профилактике прогрессирования ХБП при СД 2 типа.

Ключевые слова: Агонисты рецептора ГПП-1; ингибиторы НГКТ-2; инфаркт; скорость клубочковой фильтрации; смертность; сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек.

Rakhimova G.N.**Akhrorov K.U.**

Department of Endocrinology, Center for the
Development of Professional qualifications
of medical workers, Tashkent, Uzbekistan,
Mirzo Ulugbek district, Parkent street, 51.

THE PLACE OF INHIBITORS OF SGLT-2 AND GLP-1 RECEPTOR AGONIST IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN TYPE 2 DIABETES

RESUME

According to international standards for the management and treatment of patients with type 2 diabetes mellitus, patients with a reduced glomerular filtration rate (GFR) below 60 ml / min / 1.73

m2, albuminuria, or both in the last 3 months, are diagnosed with chronic kidney disease (CKD) [11]. Chronic kidney disease in type 2 diabetes is not only dangerous for the development of end-stage complications of the kidneys, such as dialysis or transplantation, but also causes a high mortality rate from cardiovascular complications compared with patients without chronic kidney disease and type 2 diabetes [7]. The goal of modern diabetology is to reduce albuminuria and prevent the progression of a decrease in GFR. In our article, we will review and summarize information on the safety and efficacy of using a combination of an SGLT-2 inhibitor and an agonist of GLP-1 receptors, as well as the introduction of this combination into the clinical practice of an endocrinologist in the management of patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease.

Key words: GLP-1 receptor agonists; SGLT-2 inhibitors; heart attack; glomerular filtration rate; mortality; type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease.

Raximova G. N.

Axrorov K. U.

Endokrinologiya kafedrası, Tibbiyot xodimlarining
kasbiy malakasini rivojlantirish markazi, Toshkent,
O'zbekiston, Mirzo Ulug'bek tumani, Parkent ko'chasi, 51.

QANDLI DIABET 2 TURDA SURUNKALI BUYRAK KASALLIGINI OLDINI OLISH VA DAVOLASHDA NGKT-2 INGIBITORLARI VA GO'P-1 RESEPTORLARI AGONISTLARINING O'RNI

RESYUME

2-tur qandli diabet bilan og'rigan bemorlarni boshqarish va davolashning xalqaro standartlariga muvofiq, so'nggi 3 oy ichida ko'ptokchalar filtratsiya tezligi (KFT) 60 ml / min / 1,73 m2 dan past bo'lgan, albuminuriya yoki ikkalasi ham bo'lgan bemorlarga surunkali buyrak kasalligi (SBK) tashxisi qo'yiladi [11]. 2-tur qandli diabetdagi surunkali buyrak kasalligi nafaqat gemodializ yoki transplantatsiyani talab qiladigan terminal buyrak etishmovchiligi kabi yakuniy bosqichdagi buyrak asoratlari rivojlanishi uchun xavflidir, balki surunkali buyrak kasalligi bor bemorlarda qandli diabet bilan kasallangan, lekin SBK bo'lmagan bemorlarga nisbatan yurak-qon tomir kasalliklaridan yuqori o'lim xavfini olib keladi [7]. 2-tur qandli diabetni davolashning maqsadi KFT pasayishining rivojlanishining oldini olishdir. Ushbu maqolada biz 2-tur QD da SBK rivojlanishining oldini olishda NGKT-2 ingibitorlari va GO'P-1 retseptorlari agonistining xavfsizligi va samaradorligi haqidagi ma'lumotlarni ko'rib chiqamiz va umumlashtiramiz.

Kalit so'zlar: GO'P-1 retseptorlari agonistlari; NGKT-2 ingibitorlari; yurak xuruji; ko'ptokchalar filtratsiya tezligi; o'lim darajasi; 2-tur qandli diabet; surunkali buyrak kasalligi

В настоящий момент в мире насчитывается более 463 миллион людей с сахарным диабетом 2 типа среди взрослого населения от 20 до 79 лет (9,3% от всего населения данного возраста). По прогнозам эта цифра повысится до 578 миллиона в 2030 году и 700 миллиона в 2045 году [9]. Распространение ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа варьируется в зависимости от экономического развития и географического расположения страны. В общей популяции по результатам крупных когортных исследований составило, в среднем, 13,4% [8]. В низко- и среднеразвитых странах распространённость ХБП в 4 раза больше чем в высокоразвитых странах, и достигает до 78% всех случаев ХБП среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа [23].

По данным статистических данных эндокринологов в Республике Узбекистан зарегистрировано 291 567 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и у 34 413 пациентов (11,8%) диагностирована ХБП IV и V степени.

Современная диагностика ХБП использует формулу СКД-EPI, результаты которой сопоставимы с «золотым стандартом» измерения СКФ [31]. Но и данный метод имеет ошибки в измерение СКФ. В рекомендациях KDIGO (Kidney Disease:

Improving Global Outcomes, 2012) представлены основные причины ошибок в оценке СКФ (табл. 1), рассчитанной по креатинину [10].

Таблица 1. Причины ошибок при расчёте СКФ по уровню креатинина.

Причина ошибки	Пример
Неустойчивое состояние	Острое почечное повреждение
Не связанные с СКФ детерминанты сывороточного креатинина, отличающиеся от тех, которые наблюдались в популяциях, в которых разрабатывались формулы	
Факторы, влияющие на выработку креатинина	• Иная расовая/этническая принадлежность, чем европеоидная и негроидная популяции в США и Европе • Крайние значения мышечной массы • Крайние значения размера тела • Диета и нутритивный статус • Высокобелковая диета • Дополнительный прием креатина • Заболевания, приводящие к снижению мышечной массы • Употребление термически обработанного мяса
Факторы, влияющие на канальцевую секрецию креатинина	Снижение за счет ингибирования, обусловленного лекарственными средствами (триметоприм, циметидин, фенофибрат)
Факторы, влияющие на внепочечную элиминацию креатинина	• Диализ • Снижение за счет ингибирования кишечной креатининазы антибиотиками • Увеличение при большой потере внеклеточной жидкости
Повышение СКФ	• Более высокая биологическая вариабельность не связанных с СКФ детерминант, относящихся к СКФ • Более высокая погрешность измерения сывороточного креатинина и СКФ
Интерференции при измерении уровня креатинина	• Спектральные интерференции (например, билирубин, некоторые лекарственные препараты) • Химические интерференции (например, глюкоза, кетоны, билирубин, некоторые лекарственные препараты)

Для лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек рекомендуется изменение образа жизни (диета, соблюдение целевой массы тела, отказ от курения, физическая активность и т.д.) и достижение высоких целевых уровней артериального давления, липидов и гликемии [21]. Для профилактики прогрессирования ХБП при СД 2 типа широко рекомендуются гипотензивные препараты иАПФ и БРА [12, 20, 30]. В рекомендациях ESC/EASD 2020 года изменились целевые уровни липидов в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска (ССР) [3, 5, 6], который утяжеляется при сопутствующей ХБП (Табл.2).

Таблица 2.

Рекомендации ESC/EASD 2020 года по целевым уровням липидов в зависимости от степени сердечно-сосудистого риска

Рекомендации	Класс	Уровень
Цели лечения		
У пациентов с СД2 с умеренным ССР рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл).	I	A

У пациентов с СД2 с высоким ССР рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного.	I	A
У пациентов с СД с очень высоким ССР рекомендовано достижение целевого уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (<55 мг/дл) и снижение ХС ЛНП по крайней мере на 50% от исходного.	I	B
У пациентов с СД2 при очень высоком ССР рекомендована вторичная цель — уровень ХС не-ЛВП <2,2 ммоль/л (<85 мг/дл), а при высоком ССР — <2,6 ммоль/л (<100 мг/дл).	I	B

Как показали исследования, в частности ADVANCE и ACCORD, оптимизация гликемического контроля снижает риск развития микрососудистых осложнений сахарного диабета, в том числе тяжелых осложнений хронической болезни почек. К сожалению, использование многих гипогликемических препаратов у лиц данной категории при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м² затрудняется. Например, многие международные стандарты не рекомендуют использовать метформин, когда СКФ снижается ниже 30 мл/мин/1,73 м² во избежание риска развития лактоацидоза. Препараты сульфонилмочевины также небезопасны в применении в данной ситуации, поскольку аккумуляция этих препаратов и их метаболитов вследствие снижения экскреторной функции почек приводит к частым эпизодам гипогликемии, что в свою очередь ухудшает течение диабета и утяжеляет микрососудистые и макрососудистые осложнения [22]. Новые стандарты, предложенные Американской Ассоциацией Диабетологов (ADA) совместно с Европейской Ассоциацией по изучению диабета (EASD) рекомендуют только применение ингибиторов дипептилпептидазы-4 типа из оральных сахароснижающих препаратов и инсулин при контроле гликемии у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек при СКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м². Но эти препараты не оказывают нефропротективного эффекта.

Впервые в истории диабетологии международные рандомизированные исследования, проведенные с препаратами агонистов ГПП-1 и ингибиторов НГКТ-2, выявили, кроме гипогликемической эффективности нефропротективные свойства у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В частности, такие исследования как EMPA-REGOUTCOME (эмплаглифлозин) [1], The CANVAS program (канаглифлозин) [19], и The DECLARE-TIMI 58 (дапаглифлозин) [24], показали замедление прогрессирования снижения СКФ и снижение почечных исходов. Эти препараты были назначены пациентам с СКФ выше чем 30 мл/мин/1,73 м² (в The DECLARE-TIMI 58 клиренс креатинина был выше 60 мл/мин/1,73 м²) [1,18]. Важно отметить, что исследования EMPA-REGOUTCOME, CANVAS и DECLARE не были изначально ориентированы на изучение нефропротективного эффекта ингибиторов НГКТ-2. Исследование EMPA-REG, в которое были включены 7020 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями, показало, что эмплаглифлозин снижает риски сводного первичного исхода серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (MACE) на 14% (95% ДИ 1–26%; $p = 0,04$) относительно плацебо после медианного наблюдения 3,1 год [1]. Аналогичным образом, в программе CANVAS, в которую были включены 1042 пациента с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском, доказал, что канаглифлозин снижает риск первичного исхода MACE на 14% (95% CI 3–25%; $p = 0,02$) относительно плацебо в среднем через 118 ± 2 недели [18]. По результатам DECLARE-TIMI 58 показано, что среди 17 160 пациентов с 2 типом сахарного диабета, в том числе у 10 186 пациентов без предшествующих сердечно-сосудистых болезней, дапаглифлозин снижает риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализация по поводу сердечной недостаточности на 17% [29]. Важно отметить, что все три ингибитора

НГКТ-2 замедлили прогрессирования снижения СКФ и уменьшили риск составного почечного исхода примерно на 40%. Эти эффекты были достигнуты во всех трёх исследованиях, в которых принимали участия пациенты с исходной СКФ больше, чем 30 мл / мин /1,73 м², которые уже были хорошо управляемыми и приблизительно 80% участникам были предписаны ингибиторы РААС [1, 4, 18, 19, 29].

Недавнее исследование CREDENCE оценило влияние лечения с канаглифлозином по сравнению с плацебо на почечные исходы и вторичные сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СД 2 типа с ХБП на стадии альбуминурии. 4401 зарегистрированный пациент имел СКФ от 30 до 90 мл/мин/1,73 м² и альбуминурию (соотношение альбумин/креатинин > 300-5000 мг/г) и наблюдались в среднем 2,62 года. Пациенты получали блокаторы ренин-ангиотензиновой системы в качестве стандартного лечения. Канаглифлозин уменьшил риск первичного исхода тяжелой почечной недостаточности (диализ, трансплантацию или длительное течение СКФ <15 мл/мин/1,73 м²) на 30%, снизил риск смерти от почечной недостаточности на 34% и снизил развитие тяжелой почечной недостаточности на 32% по сравнению с плацебо. Также важно отметить, что исследования EMPA-REG OUTCOME и CANVAS показали эффективность снижения кардиоваскулярного и почечного исходов независимо от СКФ [18, 27]. Основные механизмы кардио- и нефропротективных действий приведены на рисунке 1.

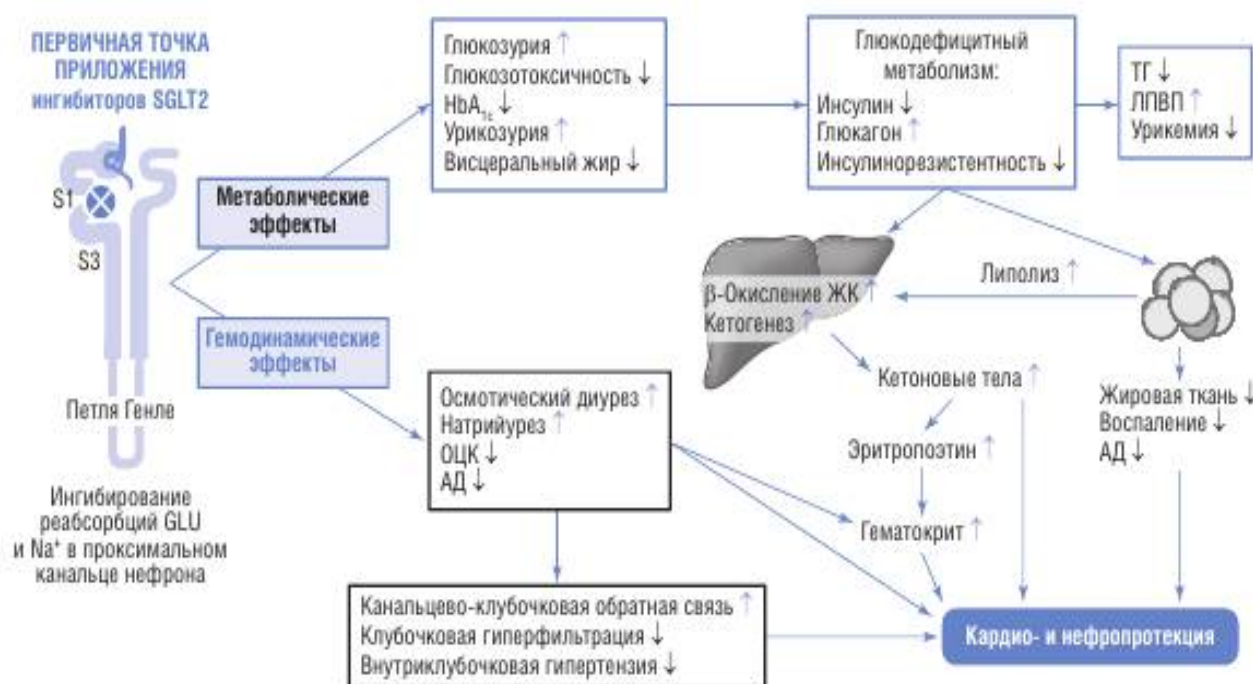


Рисунок 1. Интегральная схема кардио- и нефропротективных механизмов ингибиторов НГКТ-2. [33]

Последующие исследования дадут основания для использования ингибиторов НГКТ-2 как нефропротективных препаратов, и могут быть включены в международные рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек.

Как и игибиторы НГКТ-2, агонисты рецепторов ГПП-1 показали в исследованиях уменьшение почечных исходов наряду с улучшением гликемического профиля [15]. Механизм положительного действия заключается в натрийуретическом эффекте в проксимальных канальцах нефрона, где имеются рецепторы к ГПП-1. Это приводит к стимуляции сигнальных путей тубулогломерулярной обратной связи, ведущей к вазоконстрикции афферентной артериолы и снижению внутриклубочкового давления, почечного кровотока и СКФ [16] (Рисунок 2).

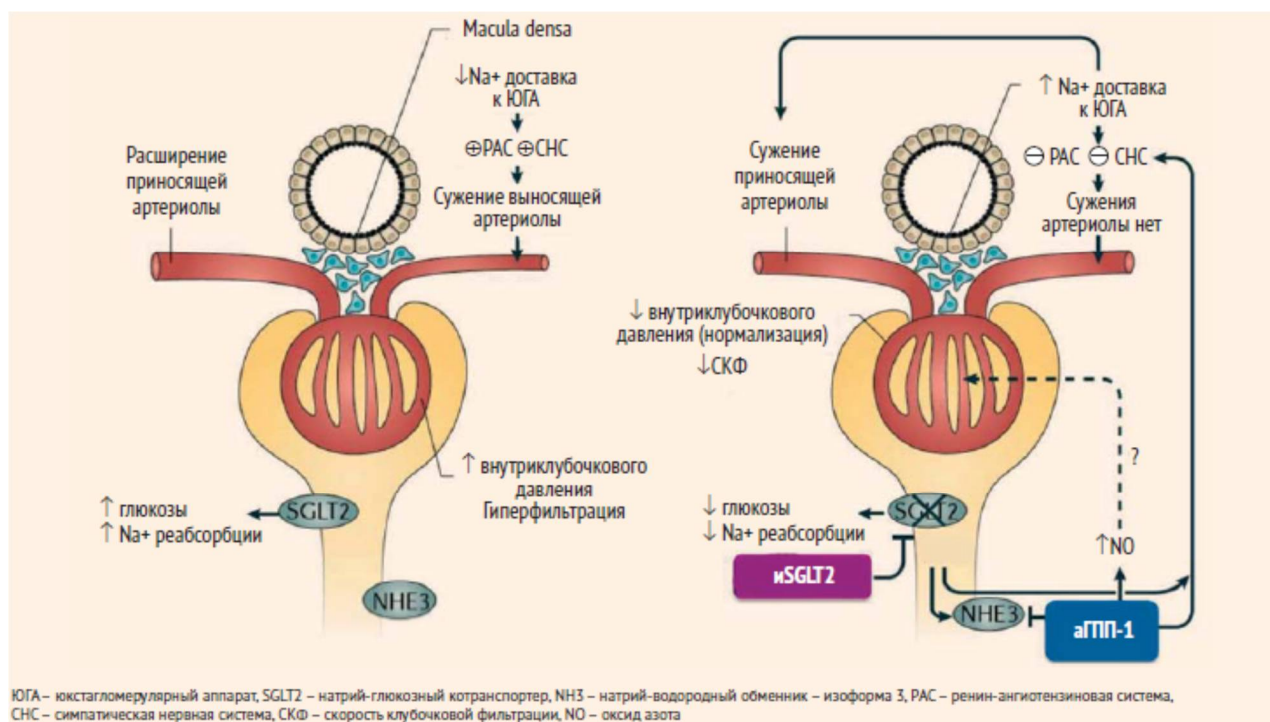


Рисунок 2. Влияние ингибиторов НГКТ-2 и арГПП-1 на почечную гемодинамику у больных с СД (адапт.[28])

В исследовании LEADER лираглутид [13] и в SUSTAIN-6 семаглутид [14] кроме гипогликемического эффекта, оценивался комбинированный почечный исход, определяемый как прогрессирование до макроальбуминурии, удвоение уровня креатинина в сыворотке, терминальная стадия заболевания почек или почечная смерть. Композитный исход почек был снижен на 22% с использованием лираглутида у 9340 пациентов через 3-8 лет [13] и на 36% с помощью семаглутида у 3297 пациентов через 104 недели [14]. Примечательно, что в обоих исследованиях эффект был обусловлен снижением макроальбуминурии на 26-46%. В исследовании LEADER разница в результатах почечных осложнений не изменялась с помощью поправки на изменение гликемического контроля, массы тела или систолического артериального давления [13]. Наконец, лираглутид замедлял снижение СКФ умеренно, только на 2% по сравнению с плацебо через 36 месяцев (-7,44 против -7,82 мл / мин на 1,73 м²), клиническая значимость которых неясна [14].

Если сравнивать нефропротективный эффект у обеих групп препаратов, то как следует из таблицы 3, пациенты, принимавшие эмпаглифлозин или лираглутид, по сравнению с группой плацебо характеризовались значительно более низким риском возникновения нефропатии или ее ухудшения, с большим преимуществом эмпаглифлозина, что позволяет уверенно отнести его к препаратам с нефропротективным действием. Вместе с тем и лираглутид обладает положительным влиянием на снижение риска почечных событий.

Таблица 3.

Основные почечные исходы в исследованиях EMPA-REGOUTCOME и LEADER

	EMPA-REG OUTCOME			LEADER		
	ОР (95% ДИ)	P	ЧБНЛ/3,1 лет (NNT)	ОР (95% ДИ)	P	ЧБНЛ/3,1 лет (NNT)
Комбинированная почечная точка (возникновение)	0,61 (0,53-0,70)	<0,0001	16	0,78 (0,67-0,92)	= 0,003	67

нефропатии или ее ухудшение)						
------------------------------	--	--	--	--	--	--

Нельзя исключать и то, что наряду с коррекцией факторов риска эмпаглифлозин и лираглутид обладают прямым кардио- и, возможно, ангиопротективным эффектами, причем явно связанными с особенностями этих препаратов, поскольку в настоящее время только эмпаглифлозин и лираглутид статистически значимо снижают сердечно-сосудистую смертность у больных СД 2 типа [32].

Оба класса препаратов прямо или косвенно влияют на различные метаболические нарушения, органы и системы, участвующие в патогенезе СД 2 типа [2]. Агонисты рецептора ГПП-1 непосредственно воздействуют на поджелудочную железу (стимулируя секрецию инсулина и снижая продукцию глюкагона), желудочно-кишечный тракт (замедляя опорожнение желудка), мозг (подавляя аппетит, усиливая чувство насыщения), а также опосредованно влияют на жировую ткань (вызывая липолиз, повышая расход энергии), мышцы (улучшая утилизацию глюкозы) и печень (замедляя глюконеогенез) [25]. Вместе с тем ингибиторы НГКТ-2 непосредственно влияют на почки, которые являются основной точкой приложения их механизма действия. Хроническая глюкозурия, которая развивается на фоне ингибирования НГКТ-2, может стимулировать аппетит, что при одновременном приеме с агонистами рецепторов ГПП-1 нивелируется, определяя еще большее снижение веса у больных (Табл. 4). Кроме более выраженного снижения веса, а значит, и улучшения утилизации глюкозы в периферических тканях, при двойной терапии мы вправе ожидать и более эффективного снижения АД, которое происходит по разным механизмам у ингибиторов НГКТ-2 и агонистов рецептора ГПП-1. Бесспорно и то, что комбинация этих препаратов вызовет более заметное снижение HbA1c без гипогликемий, поскольку глюкозозависимая стимуляция продукции инсулина арГПП-1 в этом случае будет суммироваться с инсулин-независимым снижением глюкозы при ингибировании НГКТ-2. Очень интересным вопросом является купирование агонистами рецептора ГПП-1 мягкой гиперглюкагонемии, развивающейся при ингибировании НГКТ-2 и стимулирующей кетогенез. Как было изложено выше, возможно, умеренная кетонемия обладает протективными эффектами в отношении миокарда больного СД 2, что при комбинации ингибиторов НГКТ-2 с агонистами рецептора ГПП-1 может сказаться на сердечно-сосудистых и почечных исходах.

Еще один аспект дополнительной пользы такой комбинации связан с возможностью коррекции агонистом рецептора ГПП-1 небольшого увеличения холестерина ЛПНП, индуцированного ингибированием ингибиторов НГКТ-2.

Таблица 4. Влияние агонистов рецептора ГПП-1 и иНГКТ-2 на различные клинко-метаболические параметры больного СД 2 типа по отдельности и в комбинации (адапт.[17])

	арГПП-1	иНГКТ-2	Предполагаемые эффекты комбинации
Аппетит	↓	↑*	↓
Вес	↓	↓	↓↓
Сердечно-сосудистые события	↓	↓	↓↓
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности	↔	↓	↓
Секреция инсулина	↑	↓	↑

Секреция глюкагона	↓	↑	↔
Кетогенез	↓*	↑	↔
Утилизация глюкозы	↑	↑	↑↑
Диурез, натрийурез	↑	↑	↑
Глюкозурия	↔	↑	↑
Урикозурия	↔	↑	↑
Нефропротекция	↑	↑	↑

- Противоречивые данные в литературе

Заключение. Обзор результатов исследований EMPA-REGOUTCOME и LEADER показывает, что однократный приём эмпаглифлозина (10 или 25 мг) и лираглутида (1,8 мг) значительно уменьшает инцидент или ухудшение диабетической нефропатии на 39% за 3,1 года и на 22% за 3,8 года соответственно [13, 26] независимо от сахароснижающего потенциала этих препаратов и коррекции традиционных факторов риска. Это делает данные препараты крайне востребованными в терапии больных СД 2 типа, поскольку их эффекты позволяют предотвратить наиболее тяжелые макрососудистые осложнения, изменяя качество жизни и прогноз наших пациентов.

Появляются несколько многообещающих новых подходов для защиты функции почек у пациентов с СД 2 типа. Такой прогресс должен давать надежду пациентам, у которых прогрессирующая потеря функции почек ведет к ухудшению здоровья и снижению качества жизни. Ни одна из этих новых терапий еще не была адекватно доказана в крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследованиях, оценивающих клинически значимые конечные точки почек, такие как снижение СКФ на 50% или необходимость начать заместительную почечную терапию. Многие такие испытания продолжаются и о нескольких будет сообщено в течение следующих 3-5 лет. Какими бы ни были конкретные данные текущих и будущих испытаний, мы, похоже, вступаем в новую эру в лечении пациентов с хроническим заболеванием почек в контексте диабета 2 типа.

Литература.

1. Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. The New England Journal of Medicine 2015; 373:2117-2128
2. Busch R.S., Kane M.P. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. Postgraduate Medicine. 2017;129(7):686- 697. doi: 10.1080/00325481.2017.1342509.
3. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Clin Chem 2009;55:473-480.
4. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 610-21
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, Simes J, Collins R, Kirby A, Colhoun H, Braunwald E, La Rosa J, Pedersen TR, Tonkin A, Davis B, Sleight P, Franzosi MG, Baigent C, Keech A. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis

- of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405.
6. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey G.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Östgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C. 2020 Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(4):3839.
 7. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1662–73.
 8. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11(7):e0158765.
 9. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2020.
 10. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3(1):1-150.
 11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney IntSuppl*2013; 3: 1–150.
 12. Liu Y, Ma X, Zheng J et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol* 2017;18(1):206.
 13. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377: 839-48.
 14. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(19):1834-44.
 15. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MH, Heerspink HJ, vanRaalte DH. Pleiotropic effects of type 2 diabetes management strategies on renal risk factors. *Lancet Diabetes Endocrinol*2015;3: 367–81.
 16. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol*2017; 13: 605–28.
 17. Nauck M.A., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors: a couple at last? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:963-964
 18. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
 19. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: data from the CANVAS Program. *Circulation* 2018; published online June 25.
 20. Persson F, Lindhardt M, Rossing P, Parving HH. Prevention of microalbuminuria using early intervention with renin-angiotensin system inhibitors in patients with type 2 diabetes: A systematic review. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2016;17(3):1470320316652047.
 21. Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes—2021 //Diabetes Care .-2021 Jan; 44(Supplement 1).- S3-S6
 22. Scheen AJ. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug MetabToxicol*2013; 9: 529–50.
 23. Stanifer J.W., Muiru A., Jafar T.H., Patel U.D. Chronic kidney disease in low- and middle-income countries. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(6):868–874.

24. Stephen D. Wiviott, M.D., Itamar Raz, M.D., Marc P. Bonaca, M.D., M.P.H., Ofri Mosenson, M.D. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380:347-357
25. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:566-592.
26. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *New Engl J Med.* 2016;375(4):323–34.
27. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation* 2018; 137: 119–29.
28. Wanner Ch. Diabetic kidney disease in 2017: A new era in therapeutics for diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology.* 2018;14:78- 80. doi: 10.1038/nrneph.2017.182.
29. Wiviott DS, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018; published online DOI:1056/NEJMoa1812389.
30. Zhang L, Zeng X, Fu P, Wu HM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for preserving residual kidney function in peritoneal dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD009120.
31. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. - 8-й выпуск // Сахарный диабет. - 2017. - Т. 20. - №1S. - С. 1-121.
32. Салухов В.В. Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации. *Медицинский совет.* 2019; 4: 44-51.
33. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8, № 3. С. 61–74.

O'RTA OSIYO ENDOKRINOLOGIK JURNALI

2 ЖИЛД, 1 СОН

ЦЕНТРАЛЬНО АЗИАТСКИЙ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ТОМ 2, НОМЕР 1

CENTRAL ASIAN ENDOCRINOLOGICAL JOURNAL

VOLUME 2, ISSUE 1

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz

ООО Тадqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Тел: (+998-94) 404-0000